

## Exactitud y Precisión del Método Ecográfico Manual de Medición del Espesor Mediointimal Carotideo, teniendo como referencia el Método Semiautomático

Maristela Magnavita Oliveira Garcia, Ana Marice Teixeira Ladeia, Isis Vasconcelos Lima, Carolina Garcez Varela, Patricia Fontes da Costa Silva, Marília Galeffi Rodrigues, Maria de Lourdes Lima Silva, Armênio Costa Guimarães, Luis Claudio Lemos Correia

Escola Baiana de Medicina e Saúde (EBMSP) - Fundação Baiana para Desenvolvimento das Ciências (FDBC), Salvador, BA - Brasil

### Resumen

**Justificación:** La tecnología semiautomática de detección de bordes para medición del Espesor Mediointimal Carotideo (EMIC), además de ofrecer un menor tiempo de examen, presenta mínima variabilidad de las medidas.

**Objetivo:** Poner a prueba la exactitud y la reproducibilidad del método manual, tomando el semiautomático como referencia.

**Métodos:** Se han seleccionadas mujeres en la Clínica de Obesidad para medición de EMIC. La evaluación del método manual (EMICmanual) ha sido realizada tomándose la medida máxima del método semiautomático (EMICsamax) como referencia, ya que se utiliza prueba de correlación de Pearson, grado de concordancia y variabilidades inter e intraobservador en los dos modelos, además de la prueba de Kappa.

**Resultados:** En la muestra de 59 participante, hubo fuerte correlación de la medida de EMICmanual con EMICsamax ( $r = 0,84$ ,  $p < 0,0001$ ) y una buena concordancia entre los dos métodos, dado el pequeño promedio de las diferencias de  $0,06 \pm 0,04$  mm de las medidas, con límites de concordancia al nivel del 95% entre  $-0,02$  a  $0,14$  mm. La concordancia en la definición de aterosclerosis subclínica ha sido moderada, del 53%, (Kappa del 52%  $p < 0,0001$ ). Se ha observado una fuerte correlación con los métodos manual y semiautomático, entre las medidas intra e interobservador y buena reproducibilidad intraobservador de las medidas de EMICmanual, con diferencia media de  $0,04 \pm 0,03$  mm y límites de concordancia al nivel del 95% entre  $-0,02$  a  $0,10$  mm, de forma similar a las medidas de EMICsamax, que se repitió en la reproducibilidad inter-observador.

**Conclusión:** El método manual de medición de EMIC puede evaluarse como método alternativo al semiautomático.

**Palabras Clave:** Espesor Íntima-media Carotideo; Ecografía; Aterosclerosis; Benchmarking.

### Introducción

El Espesor Mediointimal Carotideo (EMIC) tiene una asociación independiente con factores de riesgo cardiovasculares, con la carga aterosclerótica en distintos sitios arteriales, eventos coronarios y accidentes cerebro-vasculares. Se puede también atenuar o revertir la progresión de la EMIC con medidas de intervención en los factores de riesgo<sup>1</sup>.

La medida del espesor mediointimal carotideo ha sido utilizada como desenlace sustituto de eventos cardiovasculares en ensayos clínicos, por su asociación con factores de riesgo para enfermedad de la arteria coronaria y con eventos cardiovasculares<sup>2-6</sup>.

Las primeras alteraciones morfológicas de EMIC se pueden ver mediante la ecografía bidimensional, de forma no invasiva y con alta resolución de imagen. La nueva tecnología semiautomática de medición de EMIC ha sido integrada con la intención de reducir el tiempo del análisis y de la variabilidad de las medidas, asignados al método manual. En virtud del mecanismo de detección automática de bordes, la modalidad agrega ventaja, especialmente para los examinadores no experimentados, ya que el programa facilita la realización de las medidas, con menos influencia del operador, sin comprometer la exactitud<sup>7</sup>. Sin embargo, tiene un coste más elevado y no está disponible en todos los laboratorios de ecografía.

De esta forma, el presente estudio tuvo como objetivo probar la exactitud del método manual, tomando como referencia el semiautomático. Además, se ha evaluado la reproducibilidad de los métodos.

Correspondencia: Luis C. L. Correia, MD, PhD •

Av. Princesa Leopoldina 19/402, 40.150-080, Salvador, Bahia - Brasil

Correo Electrónico: lccorreia@terra.com.br

Artículo recibido el 10/05/2013; acepto el 24/07/2013.

## Metodología

### Selección de la muestra

Se han evaluados las carótidas de 60 voluntarias del sexo femenino, con edad superior a 18 años e IMC  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>, derivados de la Clínica de Obesidad Docente Asistencial de la Escola Baiana de Medicina e Saúde Pública, en el año 2012. El trabajo obtuvo la aprobación del Comité de ética en Investigación de la Escola Baiana de Medicina e Saúde Pública acorde a la Declaración de Helsinki. Para esta investigación, se ha eliminado una participante debido a la imagen inadecuada para medición del complejo mediointimal carotídeo, que resultó en 59 pruebas para análisis.

### Protocolo de estudio

Todos los partícipes respondieron a un cuestionario clínico estructurado y sus datos antropométricos y de prueba física fueron registrados. Las pruebas de laboratorio se llevaron a cabo en ayunas de 12 horas, siguiendo técnicas estandarizadas

por la Sociedad Brasileña de Patología Clínica/Medicina de Laboratorio - SBPC/ML.

La ecografía de las carótidas se ha realizado con las pacientes en decúbito supino, cabeza girada hacia el lado contra-lateral en 45° de la línea media y soporte abajo del cuello. Las arterias derecha e izquierda han sido evaluadas mediante la actualización de la máquina de ultrasonido bidimensional de alta resolución (Vivid 3, GE), conectado al transductor lineal de 7,5 MHz, siguiendo protocolo previamente validado<sup>8</sup>.

Al principio, barridos longitudinales y transversales de las carótidas derecha e izquierda fueron adquiridas a partir de su origen, por medio del bulbo, bifurcación, hasta las ramas. Imágenes longitudinales se obtuvieron en el centímetro distal de segmento de la Arteria Carótida Común Derecha (ACCD), región pre bulbar, centrándose en la pared alejada del transductor, para investigación de la placa de ateroma y medición de la medida del espesor mediointimal carotídeo, definido como la distancia entre las interfaces lumen-íntima e íntima-adventicia. El marco de la imagen era seleccionado

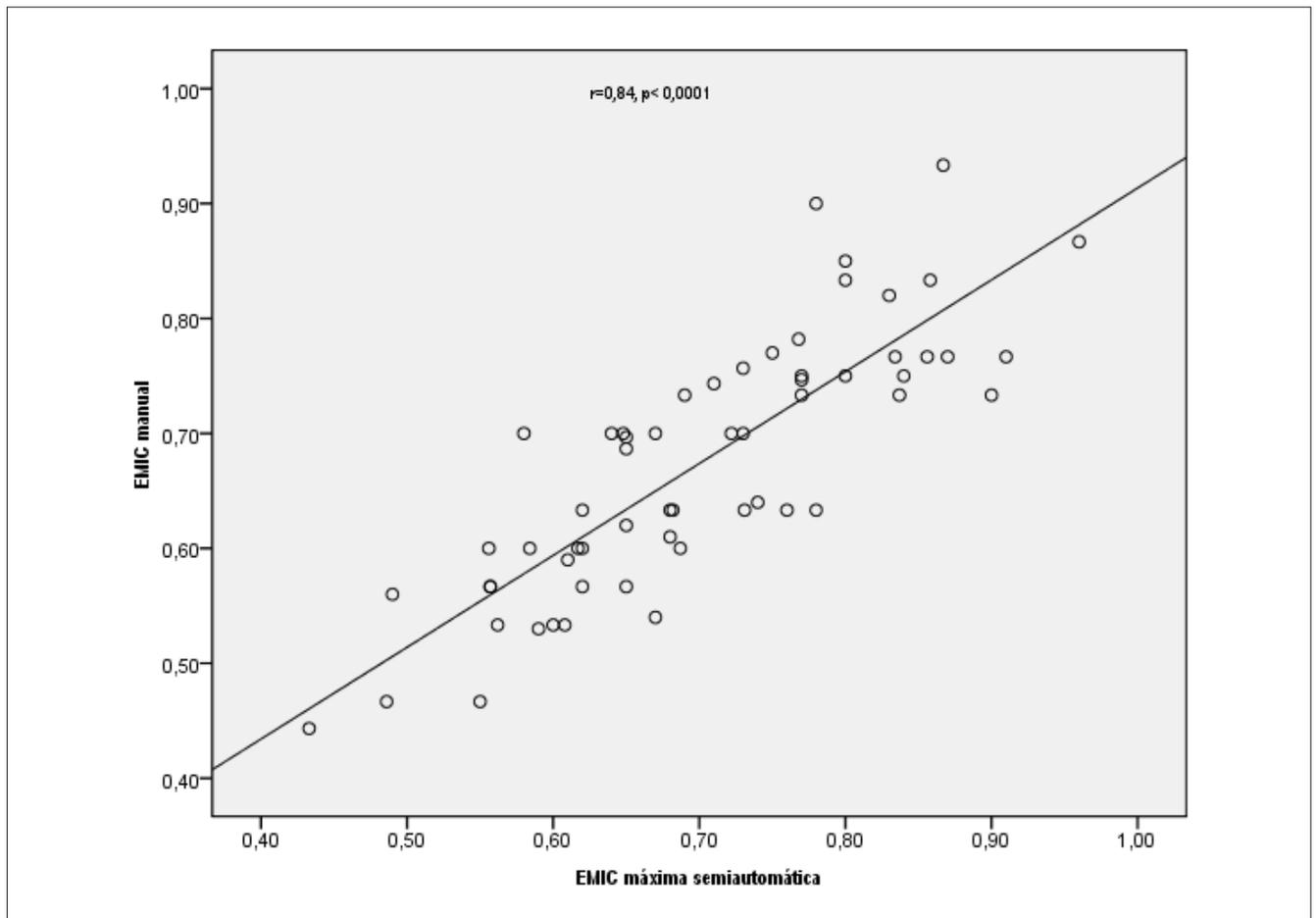


Gráfico 1 - Correlación entre EMIC manual con EMIC máxima semiautomática.

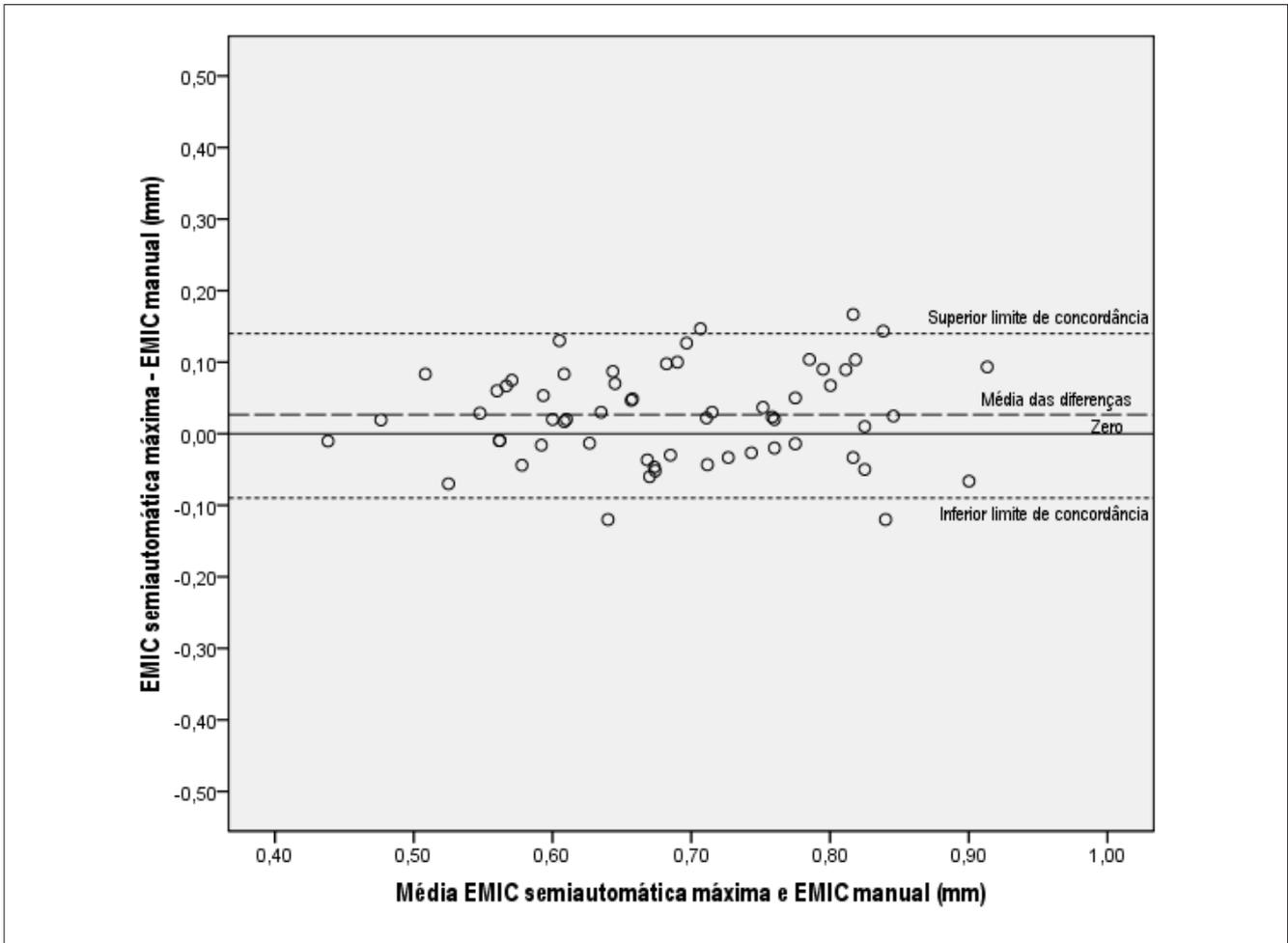


Gráfico 2 - Gráfico de Bland-Altman que contrasta los valores del espesor mediointimal carotídeo con los métodos manual e semiautomático; Línea completa: cero; línea de trazos: promedio de las diferencias de 0,026 mm; líneas punteadas: límites de concordancia superior (0,14 mm) e inferior (-0,09mm).

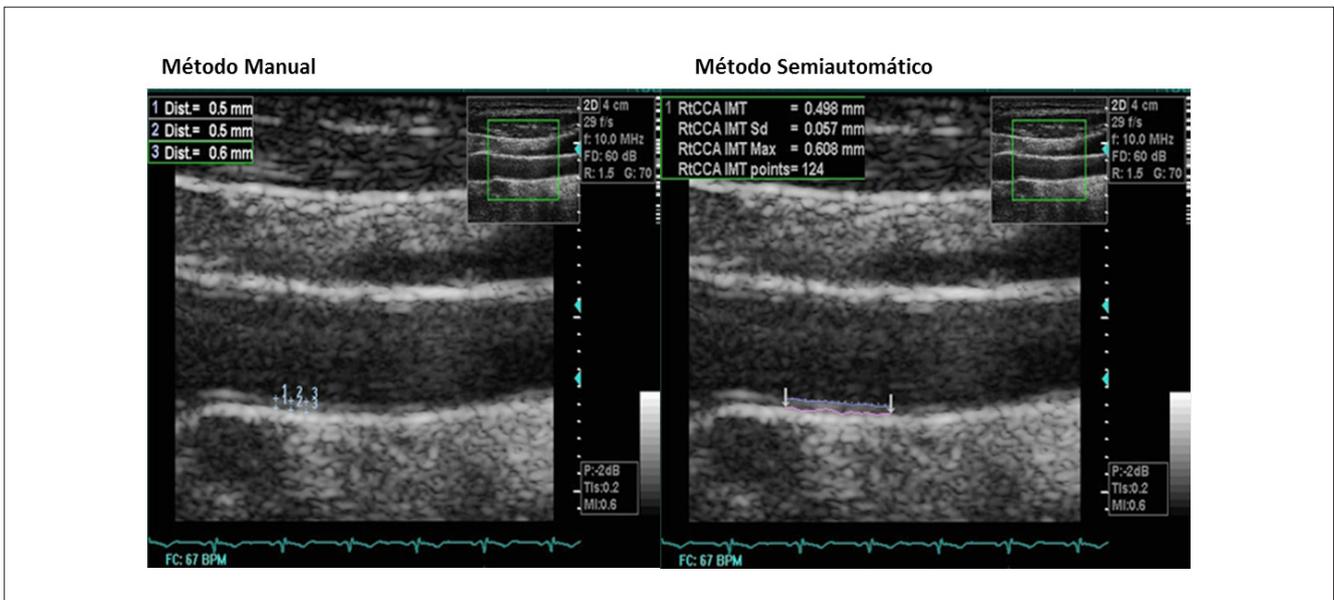


Figura 1

en diástole, en el pico de la onda R del electrocardiograma. Las medidas de EMIC han sido realizadas por los métodos manual y semiautomático (Figura 1).

El análisis manual de EMIC se llevó a cabo mediante tres medidas punto a punto. El primer punto se posicionó en el borde superior de la línea de división entre el lumen y la capa íntima; y el segundo punto en el borde superior de la línea de división entre la capa media y la adventicia, determinados de forma manual por el examinador, con aproximadamente un milímetro entre las medidas. La EMIC manual (EMICmanual) se ha definido como un promedio de estas tres medidas.

Como un estándar de referencia, las medidas semiautomáticas han sido realizadas por software reconocedor de bordes (Vivid 3 Pro IMT software analyzer). En este método, la medida se inicia por un clic del ratón en el lumen del vaso, en el límite del lado izquierdo del segmento arterial de interés y delimitado por el segundo clic en el límite a la derecha, con aproximadamente un centímetro entre ellos. La detección de las interfaces lumen-íntima y media-adventicia dentro del segmento arterial delimitado, se hace de forma automática con base en la imagen, intensidad e información de gradiente. Son, en promedio, 100 muestras medidas, en función de los parámetros de adquisición de imagen, como frecuencia y profundidad. Se han adquiridas las medidas semiautomáticas máxima (EMICsamax) y media (EMICsam) del espesor mediointimal, ya que la EMICsamax es la medida utilizada para el análisis en este trabajo. La alta precisión se debe a la utilización automática de parámetros como intensidad de los ecos e intensidad de gradiente, en repetidas medidas, con seguimiento de la linealidad de los contornos luminal, ya que éste es considerado el método estándar de referencia de la ecografía para la medida de EMIC, con significativa menor variabilidad<sup>9</sup>.

Las imágenes recogidas y almacenadas digitalmente por el mismo examinador se analizaron off-line, de forma ciega para las informaciones clínicas de los pacientes, tras la finalización de todas las colectas. Un segundo examinador independiente, también realizó las mismas medidas previamente grabadas. Dichas medidas posibilitaron el análisis de los datos.

#### Análisis de los datos

La valoración del método manual se ha realizado mediante la adopción de la medida máxima del método semiautomático como referencia. Se ha probado la asociación lineal entre los métodos manual e semiautomático mediante el uso de la correlación de Pearson. Tras el primer análisis, la exactitud de

este manual se ha evaluado por el grado de concordancia con el método semiautomático en relación a la medida numérica de EMIC, así como las variabilidades inter e intraobservador en los dos modelos, fueron probadas mediante la aplicación del método de Bland y Altman<sup>10</sup>, en el que se representa gráficamente la asociación entre la diferencia de las dos medidas (eje y) y el promedio de las dos (eje x). El promedio de las diferencias se calcula tras recoger los signos negativos y los límites de concordancia al nivel del 95%, considerando 1,96 desviaciones estándar de la diferencia.

Adicionalmente, para la obtención de la concordancia de los métodos en la medición categórica de la aterosclerosis subclínica, se ha utilizado la prueba de Kappa. Tomamos como punto de corte el percentil 75 de la distribución del espesor mediointimal carotídeo en la población estudiada por el Atherosclerotic Risk in Communities (ARIC study), en la cual para la franja etaria y género, corresponde al 0,65 mm de EMIC. Se considera que a partir de ese percentil esté presente un cierto grado de aterosclerosis subclínica, con incremento del riesgo cardiovascular<sup>4,11,12</sup>. Se han considerado los resultados estadísticamente significantes cuando  $P < 0,05$ , y el análisis estadístico de los datos se ha realizado con el software Statistical Package for Social Sciences, versión 17.0 para Windows (SPSS inc, Chicago, IL).

## Resultados

#### Características de la muestra

Se estudiaron 59 mujeres adultas jóvenes ( $42 \pm 9,6$  años), con IMC de  $35 \pm 6,4$  Kg/m<sup>2</sup>, todas con cintura abdominal aumentada ( $108 \pm 12$  cm), por lo general con niveles presóricos normales ( $134 \pm 18,2 \times 84 \pm 12$  mmHg), glucemia media de  $107 \pm 64$  mg/dL, siendo la media del perfil lipídico discretamente elevada en comparación a lo ideal (LDL-colesterol  $136 \pm 30,1$  mg/dL). El marcador inflamatorio PCR de alta sensibilidad mostró valor de mediana elevado ( $3,56$  mg/L, variando de  $0,65$  a  $10$  mg/L), compatible con un componente inflamatorio presente. Se registraron en la población estudiada el 3% de tabaquismo, el 9% de diabetes mellitus tipo II y el 46% de hipertensión arterial sistémica. 1).

Los valores de EMIC se presentaron dentro del rango medio de normalidad, como se demuestra mediante los métodos manual ( $0,67 \pm 0,11$  mm) y máximo semiautomático ( $0,70 \pm 0,12$  mm). No se registraron placas ateromatosas en los segmentos evaluados.

### Exactitud del método manual

La medida de EMIC medida por el método manual ha mostrado una fuerte correlación con la medida semiautomática ( $r = 0,84$ ,  $p < 0,0001$ ) (gráfico 1). El promedio de las diferencias entre las medidas manuales y semiautomáticas fue de  $0,06 \pm 0,04$  mm, y los límites de concordancia al nivel del 95%, entre  $-0,09$  a  $0,14$  mm, según demostraciones gráficas mediante los análisis de Bland y Altman (gráfico 2).

En el análisis porcentaje de ocurrencia de medidas, por los métodos manual y semiautomático, con diferencias absolutas entre ellas, inferiores a  $0,1$  mm, se detectaron 52 de las 59 medidas, es decir, el 88%.

La comparación de los dos métodos en la definición dicotómica de aterosclerosis subclínica (punto de corte en el percentil 75 de EMIC de la población, de  $0,65$  mm)<sup>11</sup> mostró concordancia del 53%, es decir, moderada (Kappa del 52%;  $p < 0,0001$ ).

**Tabla 1 - Características de la muestra**

Variable (N = 59)	Valor
Edad (años)	42 ± 9,6
Índice de masa corporal (kg/m <sup>2</sup> )	35 ± 6,4
Presión arterial sistólica (mmHg)	134 ± 18,2
Presión arterial diastólica (mmHg)	84 ± 12
Cintura (cm)	108 ± 12
Cintura/Cadera	0,90 ± 0,06
Colesterol total (mg/dL)	213 ± 38,2
HDL-colesterol(mg/dL)	50 ± 10,4
LDL-colesterol (mg/dL)	136 ± 30,1
Triglicéridos (mg/dL)	136 ± 68
Glucemia (mg/dL)	107 ± 64
PCRs (mg/L)	3,56 (5,03)*

PCRs: proteína C reactiva de alta sensibilidad; (\*) mediana e rango intercuartílico.

### Reproducibilidad de los métodos manual e semiautomático

Las correlaciones entre las medidas intra e interobservador, con ambos métodos, fueron, por lo menos, de grado moderado, y la mayoría presentó fuerte correlación (tabla 2).

Las medidas manuales de EMIC mostraron una buena reproducibilidad intraobservador. La diferencia media fue de  $0,04 \pm 0,03$  mm entre dos medidas realizadas por el mismo observador, con los límites de concordancia al nivel del 95% entre  $-0,02$  a  $0,1$  mm, mientras que las medidas máximas semiautomáticas mostraron tener un promedio de diferencia de  $0,04 \pm 0,04$  mm, con límites de concordancia entre  $-0,04$  a  $0,12$  mm. Por lo tanto, las reproducibilidades intraobservador para los métodos manual e semiautomático fueron similares.

La comparación de las medidas manuales por dos observadores independientes (interobservador) diferencia media de  $0,05 \pm 0,05$  mm, con los límites de concordancia al nivel del 95% entre  $-0,04$  a  $0,15$  mm. Ya las medidas semiautomáticas máximas difirieron en el promedio de  $0,05 \pm 0,05$  mm, estando entre  $-0,05$  a  $0,14$  mm los límites de concordancia. Así, las reproducibilidades interobservadores para los métodos manual e semiautomático fueron similares (tabla 3).

### Discusión

Se ha demostrado que la medida de EMIC medida mediante el método manual tiene muy buena correlación con la medida semiautomática máxima ( $r = 0,84$ ). Los datos asimismo sugieren que el método manual presente concordancia moderada con el semiautomático máximo, siendo documentada una pequeña diferencia media entre los métodos. Además de ello, los límites de concordancia se consideran aceptables para la práctica clínica y, en el 88% de las medidas, las diferencias absolutas entre el manual y semiautomático fue menor que  $0,1$  mm. Sin embargo, el límite de concordancia superior indica la posibilidad de, en algunos pacientes, se producen

**Tabla 2 - Correlación de las medidas de EMIC intra e interobservador**

Medida	Correlación	P
<b>Intraobservador</b>		
EMICmanual	0,89	< 0,0001
EMICSAmax	0,89	< 0,0001
<b>Interobservador</b>		
EMICmanual	0,79	< 0,0001
EMICSAmax	0,86	< 0,0001

EMICmanual: espesor mediointimal carotídeo mediante el método manual; EMICSAmax: espesor mediointimal carotídeo máximo mediante el método semiautomático.

**Tabla 3 - Reproducibilidad intra e interobservador de las medidas manuales y semiautomáticas**

Medida	Promedio de las diferencias*	Desviación-estándar	Límites de concordancia (95%)
<b>Intraobservador</b>			
EMICmanual (mm)	0,040	0,030	-0,020 - 0,100
EMICSAmax (mm)	0,039	0,041	-0,041 - 0,121
<b>Interobservador</b>			
EMICmanual (mm)	0,053	0,048	-0,045 - 0,149
EMICSAmax (mm)	0,039	0,041	-0,043 - 0,121

(\*) promedio calculado tras la remoción de los signos negativos; EMICmanual: espesor mediointimal carotídeo mediante el método manual; EMICSAmax: espesor mediointimal carotídeo máximo mediante método semiautomático

diferencias relevantes entre los dos métodos, especialmente cuando se tiene en cuenta el rango normal de valores de los espesores de la población estudiada.

El análisis de Bland y Altman muestra resultado favorable a la validación del método manual, tomando la EMIC máxima semiautomática como referencia, máxime teniendo en cuenta la reproducibilidad del método semiautomático, es decir, considerando la interacción entre la exactitud y la reproducibilidad.

Los resultados de la prueba de Kappa corroboran los hallazgos descritos de promedio de las diferencias, ya que hay un grado moderado de concordancia de las medidas del método manual con las medidas máximas del método semiautomático, para el punto de corte de 0,65 mm<sup>12</sup>. Dichos niveles de concordancias se pueden justificar cuando se trabaja con valores predominantemente bajos y normales, como las medidas aquí registradas<sup>13</sup>.

Se encontraron correlaciones significativas entre las medidas en el análisis intra e interobservador, que variaron de 0,79 a 0,89; con todo, el coeficiente de correlación evalúa apenas la relación de replicación de las medidas de forma lineal y no la concordancia entre ellas, no siendo un buen indicador de reproducibilidad<sup>10</sup>.

La reproducibilidad de las medidas por ambos métodos se pudo confirmar por los pequeños promedios de las diferencias entre ellas, tanto en el análisis intra cuanto interobservador, análogo a los resultados publicados en un importante trabajo de revisión de 23 artículos<sup>14</sup> y, según lo recomendado por el Consensus de la Sociedad Americana de Ecocardiografía en 2008, que preconiza inferior a 0,11 mm.<sup>8</sup> También los límites de concordancia registrados fueron valores dentro del rango de mínima variabilidad y concordantes con datos del Tromso Study, donde los autores documentaron que en pacientes sin placas ateroscleróticas dicho límite es de hasta 0,2 mm<sup>13</sup>.

Nuevas técnicas de ultrasonidos cardíacos evolucionaron desde las primeras aplicaciones del método en la investigación de la aterosclerosis, como la más alta resolución de imagen y asimismo la más nueva tecnología para medición de EMIC, con el objetivo principal de conferir una baja variabilidad de las medidas, como es el caso de la técnica semiautomática<sup>15</sup>. Es importante registrar que la Fuerza de Tarea de la Sociedad Americana de Ecocardiografía de 2008 (Consensus Statement for the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force) considera ser el método semiautomático lo más recomendable y lo más preciso, además de optimizar el tiempo de realización de la prueba<sup>8</sup>.

El método semiautomático, sin embargo, requiere un coste financiero relacionado con el software utilizado para analizar las imágenes, y de ser más reciente, todavía no está disponible en muchos centros de diagnósticos por imágenes. Además de este factor, en la práctica, no siempre se pudo obtener un segmento arterial con imagen lo suficientemente satisfactoria para la obtención de las medidas semiautomáticas, ya que este es un factor limitante, incluso en manos de observadores experimentados<sup>16</sup>. Desde la selección inicial de 60 pacientes para ese trabajo, incluso, una fue eliminada, precisamente por esta razón.

La muestra constituida exclusivamente por mujeres jóvenes y con obesidad, fue una de las limitaciones del estudio, y un estudio más amplio desde el punto de vista poblacional dará mayor poder de validación. Se debe reconocer también que los análisis contrastivos entre los métodos se han realizado con base en imágenes previamente adquiridas y almacenadas de forma digital, no siendo posible evaluar la variación relacionada con el procedimiento de adquisición por el examinador. No obstante, la intención fundamental del presente trabajo fue analizar la reproducibilidad de la medida del propio espesor, no de su adquisición.

## Artículo Original

La orientación proporcionada por el más reciente Consenso<sup>8</sup> fue incluir, como parte de la medida de EMIC semiautomática, la placa de ateroma identificada en el segmento a medirse. En esta condición, se estiman cambios de los valores medios y máximos del espesor mediointimal semiautomática, en el que impide la comparación con la medida manual simplificada. No obstante, en la muestra estudiada las placas en los segmentos examinados no fueron registradas, por lo tanto, no se debe hacer cualquier inferencia sobre la concordancia de las medidas para el escenario de mayor carga aterosclerótica.

Se establece que las dos medidas de EMIC, tanto media cuanto máxima, proporcionadas por la técnica semiautomática, se asocian a los factores de riesgos cardiovasculares<sup>17,18</sup>. Además, en un análisis post hoc, con los 984 individuos del estudio METEOR, se observó una alta reproducibilidad en ambos métodos manual y semiautomático, con similares grados de relación con factores de riesgo. A más de esto, se ha registrado con ambas modalidades efectos análogos a la terapéutica con estatinas en la medida de EMIC<sup>18</sup>. Considerando que la medida máxima debe reflejar el grado más avanzado de la carga

aterosclerótica, ya que se ha utilizado en importantes trabajos generadores de distribución poblacional de valores del espesor mediointimal carotídeo<sup>19-21</sup>, se justifica aquí el uso de la misma como la medida de referencia para el contraste.

Los datos de este estudio fomentan el uso de la medida semiautomática, estandarizada en los grandes ensayos clínicos y de los cuales se extrajeron las tablas de distribución de normalidad de EMIC en distintas poblaciones. Sin embargo, el estudio reconoce el método manual como una herramienta alternativa para la medición de EMIC, debido a la muy buena correlación entre ambos, con reproducibilidades similares y adecuadas, así como concordancia satisfactoria teniendo en cuenta el pequeño promedio de las diferencias entre las medidas y el índice de Kappa.

### Conclusión

El método manual de medición del espesor mediointimal carotídeo pudo ser validado como método alternativo al semiautomático para la muestra estudiada. Se recomienda la realización de un estudio más amplio.

### Referências

1. Yamagishi T, Kato M, Koiwa Y, Hasegawa H, Kanai H. Impact of lifestyle-related diseases on carotid arterial wall elasticity as evaluated by an ultrasonic phased-tracking method in Japanese subjects. *J Atheroscler Thromb*. 2009;16(6):782-91.
2. Yamagishi T, Kato M, Koiwa Y, Omata K, Hasegawa H, Kanai H. Evaluation of plaque stabilization by fluvastatin with carotid intima-medial elasticity measured by a transcutaneous ultrasonic-based tissue characterization system. *J Atheroscler Thromb*. 2009;16(5):662-73.
3. Salonen R, Tervahauta M, Salonen JT, Pekkanen J, Nissinen A, Karvonen MJ. Ultrasonographic manifestations of common carotid atherosclerosis in elderly eastern Finnish men. Prevalence and associations with cardiovascular diseases and risk factors. *Arterioscler Thromb*. 1994;14(10):1631-40.
4. Chambless LE, Heiss G, Folsom AR, Rosamond W, Saklo M, Sharret AR, et al. Incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. 1987-1993. *Am J Epidemiol*. 1997;146(6):484-94.
5. Salonen JT, Salonen R. Ultrasound B-mode imaging in observational studies of atherosclerotic progression. *Circulation*. 1993;8(3 Suppl):II56-II65.
6. Freitas D, Alves A, Pereira A, Pereira T. Increased intima-media thickness is independently associated with ischemic stroke. *Arq Bras Cardiol*. 2012;98(6):497-504.
7. Stein JH, Korcarz CE, Mays ME, Douglas PS, Palta M, Zhang H, et al. A semiautomated ultrasound border detection program that facilitates clinical measurement of ultrasound carotid intima-media thickness. *J Am Soc Echocardiogr*. 2005;18(3):244-51.
8. Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, Lonn E, Kendall CB, Mohler ER, et al. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Endorsed by the Society for Vascular Medicine. *J Am Soc Echocardiogr*. 2008;21(2):93-111.
9. Ludwig M, von Petzinger-Kruthoff A, von Buquoy M, Stumpe KO. [Intima media thickness of the carotid arteries: early pointer to arteriosclerosis and therapeutic endpoint]. *Ultraschall Med*. 2003;24(3):162-74.
10. Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet*. 1986;1(8476):307-10.
11. Howard G, Sharrett AR, Heiss G, Evans GW, Chambless LE, Riley WA, et al. Carotid artery intima-media thickness distribution in general populations as evaluated by B-mode ultrasound. *ARIC Investigators*. *Stroke*. 1993;24(9):1297-304.
12. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics*. 1977;33(1):159-74.

13. Stensland-Bugge E, Bonna KH, Joakimsen O. Reproducibility of ultrasonographically determined intima-media thickness is dependent on arterial wall thickness. The Tromso Study. *Stroke*. 1997;28(10):1972-80.
14. Kanters SD, Algra A, van Leeuwen MS, Banga JD. Reproducibility of in vivo carotid intima-media thickness measurements: a review. *Stroke*. 1997;28(3):665-71.
15. Fata F, Gemignani V, Bianchini E, Giannarelli C, Ghiadoni L, Demi M. Real-time measurement system for evaluation of the carotid intima-media thickness with a robust edge operator. *J Ultrasound Med*. 2008;27(9):1353-61.
16. Simon A, Garipey J, Chironi G, Megnien JL, Levenson J. Intima-media thickness: a new tool for diagnosis and treatment of cardiovascular risk. *J Hypertens*. 2002;20(2):159-69.
17. Baldassarre D, Amato M, Bondioli A, Sirtori CR, Tremoli E. Carotid artery intima-media thickness measured by ultrasonography in normal clinical practice correlates well with atherosclerosis risk factors. *Stroke*. 2000;31(10):2426-30.
18. Peters SA, den Ruijter HM, Palmer MK, Grobbee DE, Crouse JR 3rd, O'Leary DH, et al. Manual or semi-automated edge detection of the maximal far wall common carotid intima-media thickness: a direct comparison. *J Intern Med*. 2012;271(3):247-56.
19. Tzou WS, Douglas PS, Srinivasan SR, Bond MG, Tang R, Li S, et al. Distribution and predictors of carotid intima-media thickness in young adults. *Prev Cardiol*. 2007;10(4):181-9.
20. Fowkes FG, Housley E, Cawood EH, Macintyre CC, Ruckley CV, Prescott RJ. Edinburgh Artery Study: prevalence of asymptomatic and symptomatic peripheral arterial disease in the general population. *Int J Epidemiol*. 1991;20(2):384-92.
21. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK, Jr. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Engl J Med*. 1999;340(1):14-22.